

## 局所麻酔用組成物

## 技術分野

本発明は局所麻酔用の組成物に関する。さらに詳しくいうと、本発明は、抜歯などの歯科小手術のために好適な作用持続性を有する安全な局所麻酔用組成物に関するものである。

## 背景技術

口腔内外科や歯科領域での手術、特に歯科領域での抜歯などには、リドカイン [Lidocaine: 2-diethylamino-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide] を有効成分とする局所注射用の麻酔剤（局所麻酔薬）が用いられている。例えば、「歯科用キシロカインカートリッジ」（藤沢薬品工業株式会社）が臨床で用いられている。この局所麻酔薬は、注射液 1 ml 中に塩酸リドカイン 20 mg 及びエピネフリン 0.0125 mg を含有する局所投与用の組成物であり、浸潤麻酔または伝達麻酔を行う場合には通常 0.3～1.8 ml の量で用いる（同製剤の医薬品添付文書参照）。

一般的に、局所麻酔薬には局所の毛細血管を収縮させて血流を減少させる作用を有するエピネフリンなどのカテコールアミンが配合されている。このカテコールアミンの作用は、血流低下によって手術部位における出血を減少させるとともに、有効成分である麻酔薬の血中移行（拡散）を低減させ、局所組織内に高濃度の麻酔薬を維持して持続的な局所麻酔作用を発揮させることにある (Collins, V.J., Principles of Anesthesiology, 2nd Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1976; 歯科用局所麻酔薬については、総説として、歯界展望：別冊「抜歯の臨床」、4. 歯科用局所麻酔薬, pp. 84-94, 1979 年を参照のこと)。

しかしながら、局所投与された麻酔剤に含まれるエピネフリンが他の部位や全身においても血管収縮を引き起こす可能性があることから、エピネフリンを含有

する歯科用局所麻酔薬については、従来、高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進、又は糖尿病の患者や血管攣縮の既往のある患者に対しての投与の危険性が指摘されていた。このため、これらの患者に対しては投与が原則禁忌とされている（「原則禁忌」とは上記の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与することを意味している。平成12年6月付け厚生省医薬安全局安全対策課課長通知）。

臨床に供されている歯科用リドカイン製剤では1/80,000 (g/ml, 1 ml あたり0.0125 mg) のエピネフリンが配合されているが、エピネフリンの副作用を軽減する目的で、抜歯など短時間の歯科手術に好適な持続性を有する局所麻酔用組成物として1/200,000 (g/ml) 程度のエピネフリン(1 ml あたりフリー体換算量で0.005 mg) を配合した歯科用麻酔剤が提案されている（国際公開 W097/07794）。もっとも、この製剤では歯科用の小手術などに必要かつ十分な持続的麻酔作用を達成できるものの、エピネフリンによる副作用の可能性を完全に排除できるわけではないことから、局所麻酔薬の作用を持続させるための他の手段の提供が求められていた。

局所麻酔薬の作用持続剤に関して、コンドロイチン硫酸ナトリウムなどの酸性ムコ多糖類及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体からなる群から選ばれる物質が、塩酸リドカインなどの局所麻酔薬の麻酔作用を持続する作用を有することが知られている（国際公開 W0 02/055107）。しかしながら、これらの物質以外に局所麻酔薬の作用持続剤として有用な物質はほとんど知られていない。

一方、抗ヒスタミン剤である塩酸ジフェンヒドラミンには局所麻酔作用があることが知られているが、それ自体が塩酸リドカインなどの局所麻酔薬の作用を持続させることについては従来報告がない。また、塩酸ジフェンヒドラミンと塩酸リドカインとを含む皮膚疾患治療のための外用液剤、エアゾール剤、軟膏剤などが知られているが（特公平 7-74152 号公報、特開平 11-228398 号公報、特公昭 61-46451 号公報など）、これらはいずれも塩酸ジフェンヒドラミンの抗ヒスタミン作用をそのまま利用することを目的としたものであり、塩酸リドカインの局所

麻酔作用を持続させる目的で塩酸ジフェンヒドラミンを配合しているものではない。

#### 発明の開示

本発明の課題は、作用の持続性に優れた局所麻酔用の組成物を提供することにある。より具体的には、本発明の課題は、カテコールアミン類を用いることなく、拔牙などの歯科小手術や口腔内外科手術のために好適な作用持続性を発揮できる安全な局所麻酔用組成物を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、塩酸ジフェンヒドラミンや塩酸ヒドロキシジンなどの抗ヒスタミン剤が塩酸リドカインなどの局所麻酔剤の作用を顕著に持続させることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち、本発明は、有効成分である局所麻酔薬と抗ヒスタミン剤からなる群から選ばれる麻酔作用持続剤とを含み、カテコールアミン類を実質的に含有しない局所麻酔用組成物を提供するものである。上記の局所麻酔用組成物は、好ましくは口腔内外科用又は歯科用の局所麻酔用組成物として提供される。この発明の好ましい態様によれば、局所麻酔薬が塩酸リドカインである上記の局所麻酔用組成物；抗ヒスタミン剤がジフェニルメチル基（該フェニル基は置換又は無置換のいずれであってもよい）を部分構造として有する抗ヒスタミン剤である上記の局所麻酔用組成物；及び抗ヒスタミン剤が塩酸ジフェンヒドラミン又は塩酸ヒドロキシジンである上記の局所麻酔用組成物が提供される。

別の観点からは、抗ヒスタミン剤からなる群から選ばれる局所麻酔薬の作用持続剤が本発明により提供される。この発明の好ましい態様によれば、局所麻酔薬が塩酸リドカインである上記の作用持続剤；抗ヒスタミン剤が塩酸ジフェンヒドラミン又は塩酸ヒドロキシジンである上記の作用持続剤が提供される。

さらに別の観点からは、上記の局所麻酔用組成物の製造のための抗ヒスタミン剤からなる群から選ばれる物質の使用；及び局所麻酔薬の作用を持続させる方法

であって、局所麻酔薬とともに抗ヒスタミン剤からなる群から選ばれる物質を局所投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の局所麻酔用組成物の持続効果を示した図である。モルモット背部皮膚の前部を用いた場合の結果を示す。

第2図は、本発明の局所麻酔用組成物の持続効果を示した図である。モルモット背部皮膚の後部を用いた場合の結果を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の組成物に含まれる局所麻酔薬の種類は特に限定されないが、コカイン、トロパコカインなどのコカイン類似体；プロカイン、テトラカインなどの水溶性アミノ安息香酸エステル類；ピペロカイン、ストバインなどの安息香酸エステル類；シクロメチカイン、パレトキシカインなどのアルコキシ安息香酸エステル類；ジクロニン、ファリカインなどのアミノケトン類；プラモキシシンなどのアミノエーテル類；アモラノンなどのベンゾフラノン誘導体；フェナカインなどのアミジン又はグアニジン誘導体；ジペロドンなどのウレタン誘導体；ジブカインなどのキノリン又はイソキノリン誘導体；リドカインなどのアミノ酸アニリド；アミノ安息香酸エチルなどのアミノ安息香酸アルキルエステル類などを挙げることができる。

上記の局所麻酔薬の分類は、便宜上、高木・小澤共編「薬物学」、株式会社南山堂、1976年第2刷発行の第202～205頁、表32に記載された分類に従って記載したが、上記以外の分類も可能であること、並びに本発明の組成物の有効成分がこれらに限定されないことを理解すべきである。これらの局所麻酔薬は、一般的には、生理学的に許容される塩の形態で使用されるが、そのような塩としては、例えば、塩酸塩又は硫酸塩などの鉍酸塩を挙げることができる。これらのうち、好ましくは、リドカイン、プロカイン、テトラカイン、ジブカイン、及びそれら

の塩からなる群から選ばれる局所麻酔薬を用いることができる。さらに好ましくは、塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸ジブカインからなる群から選ばれる局所麻酔薬を用いることができ、塩酸リドカインを用いることが特に好ましい。

抗ヒスタミン剤とは、一般に、ヒスタミン受容体に親和性を有し、ヒスタミンの作用を遮断又は抑制してヒスタミンの作用に拮抗的に作用する薬物を意味しているが、本発明の組成物において局所麻酔薬の作用持続剤として用いられる抗ヒスタミン剤の種類は特に限定されない。例えば、抗ヒスタミン剤として、ジアリールメチル基（該基における2個のアリール基は同一でも異なってもよく、例えば、置換若しくは無置換のフェニル基のほか、ピリジル基などのヘテロ原子を環構成原子として含む置換若しくは無置換のヘテロアリール基であってもよい）、好ましくはジフェニルメチル基（該基における2個のフェニル基はそれぞれ置換又は無置換のいずれであってもよい）を部分構造として有するものが好ましい。フェニル基上の置換基としては、塩素原子などのハロゲン原子が好ましい。2個のフェニル基のうち一方のフェニル基上に1個の塩素原子が置換していることが好ましく、塩素原子はパラ位に存在することがより好ましい。また、2個のフェニル基が無置換であることも好ましい。

より具体的には、抗ヒスタミン剤として、例えば、ジフェンヒドラミン、クロロフェノキサミン、カルビノキサミン、クロロフェニラミン、トロプロパミン、ホモクロルサイクリジン、ジフェニルピラリン、クレマスチン、ヒドロキシジン、メクリジン、ジフェニドールなどを挙げることができる。これらのうち、ジフェンヒドラミン又はヒドロキシジンが好ましい。2種以上の抗ヒスタミン剤を組み合わせ用いることもできる。これらの抗ヒスタミン剤は、薬理学的に許容される塩として用いることができる。薬理学的に許容される塩の種類は当業者に適宜選択可能であるが、例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、塩酸ヒドロキシジンなどを具体例として挙げることができる。

抗ヒスタミン剤からなる群から選ばれる麻酔作用持続剤の配合量は、麻酔作用

持続剤の種類、局所麻酔薬の種類、所望の局所麻酔の持続時間及び麻酔強度などに応じて適宜選択することができるが、一般的には局所麻酔薬 1 g に対して 0.1 g ～10 g 程度の範囲から選択することができる。局所麻酔用組成物の麻酔持続時間は、例えば日本歯科麻酔学会雑誌, 16, pp. 10-22, 1988; 日本歯科麻酔学会雑誌, 27, pp. 158-164, 1999 などに記載の方法、あるいは本明細書の実施例に具体的に示した方法などにより、客観的かつ正確に測定可能である。

本発明の局所麻酔用組成物は、一般的には、上記の成分と必要に応じて局所注射用の組成物に配合すべき添加剤として当業者に利用可能な製剤用添加物とを注射用蒸留水に溶解した水溶液状の注射用組成物として提供することができる。また、凍結乾燥製剤などの乾燥形態の製剤として調製し、用時に溶解して使用することも可能である。一般的には、滅菌状態でアンプル、バイアル、又はカートリッジ等に充填された後に臨床に供される。製剤用添加物としては、例えば、浸透圧比を約 0.8～1.3、好ましくは約 1.0 に調整するための塩化ナトリウム等の等張化剤；pH を約 3.0～7.5、好ましくは 3.3～7.0 の範囲に調整するための塩酸又は水酸化ナトリウム等の pH 調節剤、パラオキシ安息香酸メチルなどの防腐剤などを用いることができる。

本発明の局所麻酔用組成物は、口腔内外科用または歯科用の小手術、好ましくは歯科での抜歯など数分～10 分程度で終了する手術に好適に使用できる。もっとも、本発明の組成物の適用対象は口腔内外科用または歯科用に限定されることはなく、例えば、皮膚切開などの外科用の局所麻酔に用いることも可能である。本発明の組成物に含まれる局所麻酔薬の作用持続剤は、局所麻酔薬の作用時間を延長するとともに、麻酔強度を高める作用を有している。本発明の局所麻酔用組成物は、エピネフリンなどのカテコールアミン類を実質的に含有しないが、上記の抗ヒスタミン剤により局所麻酔の強度及び持続性が高められており、安全な局所麻酔薬として、高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進、又は糖尿病の患者や血管攣縮の既往のある患者に対しても使用できるという特徴がある。

本発明の組成物は当業者に周知の方法で製造可能である。本発明組成物の製造

方法の具体例を以下の実施例に詳細に説明したが、本発明の組成物の製造方法は実施例の方法に限定されることはなく、これらの方法に適宜の改変や修飾を加えることが可能である。

#### 実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例により限定されることはない。

#### 実施例 1

塩酸ジフェンヒドラミン 1 g 及び塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、水酸化ナトリウムを適量加えて pH6 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を調製した。

#### 実施例 2

塩酸ジフェンヒドラミン 2 g 及び塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、水酸化ナトリウムを適量加えて pH6 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を調製した。

#### 実施例 3

塩酸ヒドロキシジン 2.5 g 及び塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、水酸化ナトリウムを適量加えて pH6 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を調製した。

#### 比較例 1

塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、水酸化ナトリウムを適量加えて pH6 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて塩酸リドカイン溶液を調製した。

## 比較例 2

塩酸ジフェンヒドラミン 3 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、水酸化ナトリウムを適量加えて pH6 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて塩酸ジフェンヒドラミン溶液を調製した。

## 比較例 3

比較のため、100 mL 中に塩酸リドカイン 2 g、酒石酸水素エピネフリン 2.5 mg、ピロ亜硫酸ナトリウム 60 mg (pH 4) を含む市販の局所麻酔剤（オーラ注カートリッジ、昭和薬品化工株式会社製）を用いた。

## 試験方法

週齢 4～5 週、体重 300g～400g の Hartley 系雄性モルモットを用い、試験前日に前部及び後部の 2 ヶ所に投与できるように背部の毛を刈った。薬液 0.1 mL ずつを毛を刈った部分（前部及び後部の 2 ヶ所）に皮内注射し、皮内に生じた丘疹の周囲にマジックで印をつけた。針（注射針：27G）で丘疹の外側を刺激し、収縮反応が生じることを確認した後、丘疹の内側を 3～5 秒間隔で 6 ヶ所刺激して収縮反応が生じなかった回数を測定した。この刺激を 15 分間隔で投与 180 分まで行ない、局所麻酔作用の持続性を判定した。結果を表 1 に示す。この結果から、本発明の局所麻酔用組成物では局所麻酔作用が顕著に持続していることが明らかである。



表 1

		注射後時間(分)											
		15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
実施例 1	前部	6	6	5.5	4	3	2	1.5	1.5	1.5	0.5	0	0
	後部	6	6	6	5	4.5	2.5	1.5	0.5	0.5	0	0	0
実施例 2	前部	6	6	5.75	6	5.75	5	5	3.75	3	2.25	1	0.5
	後部	5.5	5.5	5.25	5.5	5	4.25	3.75	3.25	2.5	1.75	0.75	0.75
実施例 3	前部	6	6	6	6	6	6	5.5	5.5	4.5	3.5	3	2
	後部	6	6	6	6	6	6	4.5	4.5	3.5	2	2	1.5
比較例 1	前部	3	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	後部	3.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
比較例 2	前部	1.5	1.5	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0
	後部	0.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
比較例 3	前部	6	6	6	6	5.8	5.3	4.8	2	1	0	0	0
	後部	5.8	6	6	6	6	6	5	4.3	1.8	1.3	0.8	0

## 産業上の利用可能性

本発明の局所麻酔用組成物は、エピネフリンなどのカテコールアミン類を用い  
ることなく局所麻酔の強度及び持続性が高められており、抜歯などの短時間の歯  
科手術や口腔外科手術を行うための安全な局所麻酔用組成物として有用である。

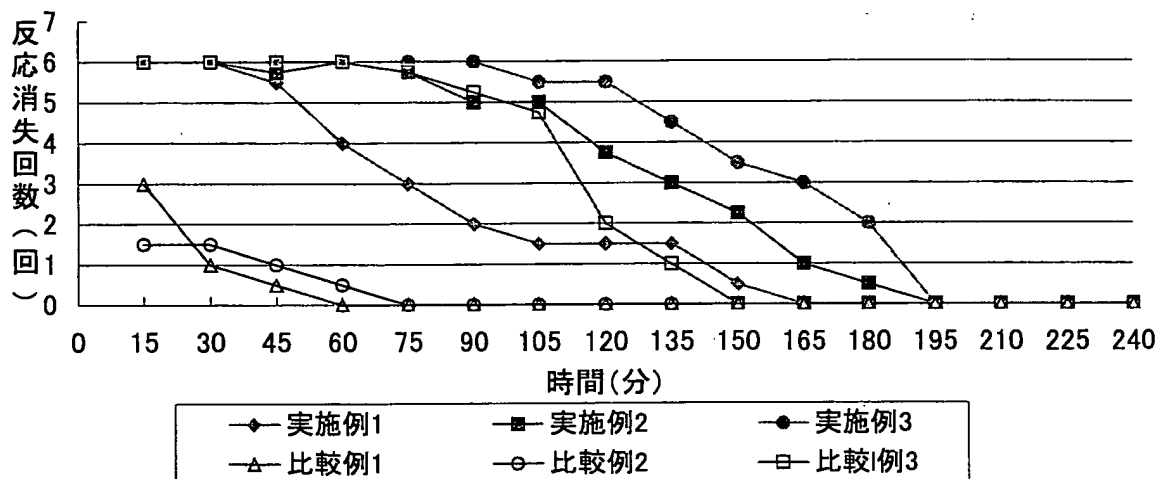
## 請 求 の 範 囲

1. 有効成分である局所麻酔薬と抗ヒスタミン剤からなる群から選ばれる麻酔作用持続剤とを含み、カテコールアミン類を実質的に含有しない局所麻酔用組成物。
2. 口腔内外科用又は歯科用の請求の範囲第 1 項に記載の局所麻酔用組成物。
3. 局所麻酔薬が塩酸リドカインである請求の範囲第 1 項又は第 2 項に記載の局所麻酔用組成物。
4. 抗ヒスタミン剤がジフェニルメチル基（該フェニル基は置換又は無置換のいずれであってもよい）を部分構造として有する抗ヒスタミン剤である請求の範囲第 1 項ないし第 3 項のいずれか 1 項に記載の局所麻酔用組成物。
5. 抗ヒスタミン剤が塩酸ジフェンヒドラミン又は塩酸ヒドロキシジンである請求の範囲第 4 項に記載の局所麻酔用組成物。
6. 抗ヒスタミン剤からなる群から選ばれる局所麻酔薬の作用持続剤。
7. 局所麻酔薬が塩酸リドカインである請求の範囲第 6 項に記載の作用持続剤。

## 要 約 書

有効成分である塩酸リドカインなどの局所麻酔薬と、例えば塩酸ジフェンヒドラミン又は塩酸ヒドロキシジンなどの抗ヒスタミン剤からなる群から選ばれる麻酔作用持続剤とを含み、エピネフリンなどのカテコールアミン類を実質的に含有しない局所麻酔用組成物。カテコールアミン類を用いることなく局所麻酔の強度及び持続性が高められており、抜歯などの短時間の歯科手術や口腔外科手術を行うための安全な局所麻酔用組成物として有用である。

第1図



第2図

